UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Dossier N° S 660

Année 1972

THÈSE

129

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Claude Michel VANDHUICK

Né le 1er juin 1945 à Paris-9e

Stéroides et coagulation sanguine.

A propos des accidents trombo-emboliques observés chez des femmes sous contraceptifs oraux.

Président :

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Dossier N° S 660 Année 1972

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Claude Michel VANDHUICK

Né le 1er juin 1945 à Paris-9e

Stéroïdes et coagulation sanguine.

A propos des accidents trombo-emboliques observés chez des femmes sous contraceptifs oraux.

Président :

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

AVANT-PROPOS

La contraception orale par les stéroïdes œstroprogestatifs n'a de signification que si elle est réalisée de façon permanente pendant une longue durée de temps. On ne peut nier qu'un apport hormonal quotidien, à des doses suffisamment actives pour inhiber temporairement l'ovulation, transforme tout l'équilibre physiologique de la femme. Le tout était de savoir d'une part si ces perturbations n'étaient pas nocives, d'autre part si elles n'étaient pas définitives.

Le recul est suffisant, et surtout le nombre de cas assez important, pour qu'on puisse se faire une idée des inconvénients de la prise quotidienne des contraceptifs oraux. Naturellement, ce sont les incidents et les accidents qui sont rapportés dans la littérature médicale mondiale, les cas de parfaite tolérance pouvant s'apprécier par une simple soustraction entre les inconvénients signalés et le nombre de femmes prenant ces contraceptifs (encore que cette dernière évaluation risque d'être quelque peu imprécise).

Les controverses ne manquent évidemment pas entre les auteurs qui se sont occupés de la question, en particulier sur un point précis qui semble prendre d'année en année plus d'importance, en fréquence et en gravité : nous voulons parler des accidents thrombo-emboliques survenant de façon surprenante chez des femmes jeunes, prenant des contraceptifs par voie buccale. Ce type de complication avait été remarqué très tôt après l'extension des contraceptifs stéroïdes œstroprogestatifs ; mais ce fut surtout sous la forme d'embolies pulmonaires dont le diagnostic demeurait d'ailleurs incertain. En tous cas il s'agissait le plus souvent d'incidents mineurs, d'évolution spontanément favorable.

Puis avec la multiplication des observations, apparurent des faits beaucoup plus graves, puisqu'ils englobent non seulement des thrombo-embolies périphériques, mais des accidents au niveau des coronaires, pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde, au niveau de la vascularisation cérébrale. Il nous a donc paru nécessaire, au seuil de notre carrière médicale au cours de laquelle nous auront certainement à conseiller ou à déconseiller la prise de contraceptifs, de préciser quels en étaient les dangers, leurs formes anatomocliniques, leur fréquence, leur gravité. Il est toujours difficile d'établir une appréciation aussi exacte que possible d'un accident thrombo-embolique chez une femme sous contraceptifs, et de la comparer à la fréquence de telles manifestations survenant spontanément, précisément à un âge d'activité génitale où bien des événements, grossesse, accouchement, favorisent ces thrombo-embolies. Il y avait donc un travail statistique à faire, mais

aussi une étude anatomoclinique, et enfin des recherches physiopathogéniques. On pouvait en effet se demander si, lorsque des complications thrombo-emboliques se produisent au cours d'une contraception orale, ce qui en définitive est l'exception, l'état antérieur de la femme n'était pas le responsable. Il s'agissait donc d'établir la nature d'un trouble pré-existant, et de voir s'il ne serait pas indiqué de le rechercher systématiquement avant de prescrire les contraceptifs oraux. Les travaux de DE GENNES et collaborateurs en mettant en lumière, lors des complications thrombo-emboliques des contraceptifs chez quelques femmes, l'existence de troubles du métabolisme lipidique, apportent une première preuve concrète à l'importance de l'état de la femme avant toute prise de ces médicaments.

Ces complications thrombo-emboliques nous semblent donc avoir avant tout des implications pratiques, mais aussi un réel intérêt dogmatique, physiologique et aussi physiopathogénique puisqu'elles représentent l'un des aspects des modifications inévitables au cours d'une imbibition hormonale prolongée. Ce sont toutes ces raisons qui nous ont incité, sur le conseil de nos Maîtres, à entreprendre le présent travail qui comportera trois parties :

— *une première partie consacrée à une étude statistique, c'est-à-dire à l'incidence des thromboses et embolies chez les femmes sous contraceptifs oraux ;*
— *la seconde partie, consacrée à une étude anatomique, et clinique aussi, indiquant les localisations posibles des thromboses et leur mode d'expression ;*
— *une troisième et dernière partie enfin, consacrée à la physiopathogénie de ces accidents telle qu'on l'envisage actuellement.*

Avant d'entrer dans le vif de notre sujet, nous voudrions non pas retracer l'historique de la question — on ne peut parler d'historique pour une série de travaux s'étageant sur une décennie à peine — mais citer quelques noms, quelques dates qui jalonnent le problème qui nous occupe, le risque thromboembolique des contraceptifs oraux est-il ou non une réalité ?

Ce furent les pays anglo-saxons, Etats-Unis surtout, Grande-Bretagne à un degré moindre, qui furent les premiers à s'inquiéter d'un tel risque. L'Administration « FOOD AND DRUG » FDA américaine, a demandé et obtenu en 1963 *l'avis d'experts médicaux sur l'utilisation* per os *d'un contraceptif, Enovid qui est un mélange de mestranol et de nor-ethynodrel. Le Comité* ad hoc *faisait état de* 350 *observations de maladie thromboembolique survenue chez des femmes sous contraceptif oral, le risque étant surtout net dans le post-partum ; ce Comité estimait à* 0,34 *pour* 1.000 *l'incidence des embolies pulmonaires. Il s'agissait donc d'établir leur fréquence en dehors de tout contraceptif. On avait également signalé douze formes mortelles de thrombo-embolie, observées chez des femmes en contraception. La même année* 1963, *REED et COON signalent la possibilité de thrombo-embolies chez des femmes recevant des progestatifs, la malade de BOYCE, FAWCETT et NOALL, toujours en* 1963 *avait présenté une thrombose coronarienne alors qu'elle prenait régulièrement un contraceptif. Conovide. En* 1965 *WINTER cherche à préciser l'incidence des thrombo-embolies chez les femmes utilisant Enovid. C'est à nouveau une thrombose coronarienne que OLIVER décrit en relation avec les contraceptifs oraux ; NEVIN et collaborateurs, encore en* 1965, *décrivent trois cas de thrombose intravasculaire survenue dans ces mêmes conditions de contraception ; NAYSMITH a lui aussi attribué aux contraceptifs une thrombose coronarienne, inattendue chez une femme jeune ; même remarque de la part de ILLIS, KOCEN et collaborateurs qui ont observé des occlusions artérielles cérébrales. L'année suivante,* 1966, *WYNN, DOAR et MILLS décrivent certains effets de contraceptis oraux sur le taux sérique des lipides et des lipoprotéines ; ce qui orienterait vers un mécanisme physiopathogénique particulier rendant compte des thromboses. Pour SWYER*

cependant, il faudrait tenir compte des facteurs cycliques agissant au niveau du système veineux pour expliquer les thromboses sous contraceptifs. En 1967, *les Britanniques entreprennent des études statistiques destinées à établir et chiffrer le risque embolique des contraceptifs. A notre connaissance, ce n'est qu'en* 1967 *que les auteurs français commencent à s'intéresser au problème, les prises régulières de contraceptifs ayant été plus tardives dans notre pays que chez les Anglo-Saxons. THERVET, SCHNEIDER, BLANC, BERNARD, DE GENNES et RAMBERT décrivent un accident ischémique aigu sous stéroïdes anovulatoires chez une jeune femme de* 29 *ans : mais le fait nouveau réside ici en une hyperlipidémie familiale diagnostiquée à l'occasion de l'apparition des accidents et les expliquant en grande partie. La question est désormais à l'ordre du jour, comme en font foi les nombreuses observations, isolées ou en série, les statistiques, les Editoriaux, et aussi les recherches biochimiques permettant de mieux comprendre la raison et le mécanisme de ces embolies et thromboses. HEBER, en* 1967, *publie une étude sur les relations entre œstrogènes et thromboses. DE GENNES et THERVET reviennent, en* 1967 *également, sur la question d'un terrain d'hyperlipidémie familiale susceptible de favoriser les thrombo-embolies chez des femmes jeunes ; ils apportent deux exemples d'accident vasculair ecérébral chez des malades de moins de* 30 *ans.*

C'est une thrombose de l'artère cœliaque qu'observent WELIN et PERSSON en 1968 *chez une femme prenant des contraceptifs oraux ; VESSEY et DOLL procèdent à des recherches susceptibles d'établir des relations de causalité entre la contraception* per os *et la maladie thrombo-embolique. Nous retrouverons ces auteurs traitant le même sujet, cette fois en* 1970, *donc avec une expérience et des observations accrues. Dans le cas rapporté par SCHARF et collaborateurs en* 1968, *l'accident a pris la forme d'un infarctus du myocarde ; chez la patiente de KILPATRICK, d'une occlusion vasculaire de la paroi colique, chez celle de HUNT et SUTHERLAND, d'une thrombose cérébrale. DRILL et CALHOUN, en* 1968 *également, font le point du problème à l'aide de la littérature antérieur ; ils cherchent en particulier à établir la fréquence de l'embolie pulmonaire chez des femmes non enceintes en activité génitale, et celle des femmes sous contraceptifs.*

DRILL vient de publier, en janvier 1972, *une étude détaillée des rapports entre contraceptifs oraux et maladie thrombo-embolique, sous l'angle rétrospectif et prospectif ; il précise en particulier la teneur en œstrogènes des préparations commerciales actuellement utilisées.*

C'est un infarctus du mésocolon que BRENNAN, CLARKE et MACBETH ont observé au cours d'une contraception orale prolngée. SARTWELL, MASI et ARTHES, en 1969, *entreprennent une étude épidémiologique des cas publiés. MAUVAIS-JARVIS, de LIGNIERES et BERCOVICI, en* 1969, *consacrent un long exposé aux dangers de la contraception orale par les stéroïdes œstroprogestatifs, nous aurons à citer quelques-unes des indications qui y figurent. HAZZARD, en* 1969 *également, précise le mécanisme par lequel les contraceptifs oraux élèvent les taux plasmatiques des triglycerides, tandis que GRANT attribue aux produits des effets nocifs au niveau des veines, et que DANIEL propose également une explication pathogénique des accidents observés au niveau de la coagulation sanguine. BRINDLE et HENDERSON ont vu apparaître une occlusion vasculaire du colon ; BERNAL apporte deux observations d'infarctus du myocarde chez des femmes de* 26 *et de* 36 *ans sous stéroïdes anovulatoires. En* 1970, *WAIT et STURTEVANT pensent au contraire que les œstrogènes contraceptifs à haute dose n'entraînent pas de risques thrombo-emboliques, alors que NANNI est d'opinion contraire et que MASI et DUGDALE dénoncent un risque cérébral, HURWITZ apportant un cas de thrombose abdominale.*

Nous retrouvons, en 1970, *des travaux de DE GENNES, TURPIN et TRUFFERT, à propos de neuf observations d'accidents vasculaires majeurs, tous survenus pendant la prise de contraceptifs oraux. Chez toutes ces femmes, il a été possible de découvrir rétrospectivement une hyperlipidémie idiopathique : voilà qui apporte des notions théoriques intéressantes sur la pathogénie de certains accidents thrombo-emboliques de la contraception, et aussi une orientation pratique às uivre lors des prescriptions des produits ; les auteurs reprennent dans un travail consacré à l'inhibition de l'ovulation, une étude détaillée des effets des contraceptifs hormonaux sur le métabolisme des lipides. En* 1971, *DE GENNES, TURPIN et TRUFFERT décrivent un nouveau cas de thrombose, cette fois au niveau de la carotide interne droite, au cours d'une prise continue d'acétate de chlormadinone par une femme de* 28 *ans.*

KRAUSS et BREITNER enfin, en 1971, *montrent que les inhibiteurs de l'ovulation augmentent le risque d'embolie pulmonaire post-opératoire.*

Le dossier documentaire concernant les rapports de causalité entre les contraceptifs hormonaux buccaux et la maladie thrombo-embolique est donc bien fourni, et nous allons pouvoir faire le point de la question en nous basant sur de solides références internationales.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE STATISTIQUE

Lorsqu'on a pour but d'imputer, à une thérapeutique donée, certains accidents cliniques toujours susceptibles de survenir spontanément, il est bien évident qu'il faut, en premier lieu, chercher quelle est l'incidence de ces accidents en dehors de tout traitement tel que celui qui est incriminé.

Alertés par une inhabituelle fréquence d'accidents thrombo-emboliques chez les femmes jeunes prenant régulièrement et longuement des contraceptifs oraux, les auteurs de tous les pays ont donc tenté d'établir l'incidence de ces phénomènes en dehors de toute thérapeutique hormonale anovulatoire. Mais tous les statisticiens savent combien les recherches risquent d'être entachées d'erreur, en particulier si le nombre des cas relevés n'est pas suffisant pour annuler l'effet du hasard.

Les statistiques sont surtout américaines ; fin 1969, s'amorçait en France une enquête nationale sur les accidents dus aux ontraceptifs oraux, demandée par l'I.N.S.E.R.M., le Docteur H. ROZENBAUM en collaboration avec le Docteur A. NETTER, a entrepris de colliger toutes les observations de ces accidents. La circulaire ajoutait : le Docteur ROZENBAUM serait reconnaissant aux médecins qui voudraient bien lui adresser leurs observations ou à défaut un résumé mentionnant le nom du contraceptif oral incriminé, la nature de l'accident et sa date. Aucune conclusion ne sera publiée sans que l'avis des médecins ayant adressé leurs observations ne soit à nouveau demandé ». Nous n'avons donc pas encore de résultats français à notre connaissance.

La première statistique américaine date de 1963 pour sa publication, c'est dire que l'enquête a été entreprise auparavant. Le Comité responsable s'est d'abord occupé des cas de thrombo-embolie, dont le nombre dépassait 350. Sur une série de 5.798 femmes collationnées par 20 gynécologues et accoucheurs et par des cliniques de planning familial, nous relevons des phlébites, dans la proportion de 1,55 pour 1.000 et des embolies pulmonaires, avec une incidence de 0,34 pour 1.000.

Une autre enquête de ce même comité a porté sur les décès enregistrés en 1961 et 1962 chez les femmes soumis aux contraceptifs, ont été écartées les causes de mort par thrombo-embolie provenant d'une intervention, de cancer, grossesse, grande obésité, œdèmes. Ont été retenues 12 observa-

tions de mort par thrombo-embolie parmi les femmes traitées par Enovid, le calcul donnant chez elles 12,1 décès par million, alors que ce pourcentage n'est que de 8,4 par million pour la population générale : la différence n'est donc pas statistiquement très significative. Le Comité a donc conclu que l'utilisation des contraceptifs oraux n'augmente pas sensiblement le risque de mort par thrombo-embolie ; toutefois il insiste sur la nécessité d'études sur l'action du contraceptif au niveau de la coagulation sanguine et de la production de thrombo-embolies.

En 1968, DRILL et CALHOUN ont à leur tour cherché à établir si la fréquence de la maladie thrombo-embolique était augmentée chez les femmes recevant des contraceptifs oraux. Chez les femmes non enceintes, d'âge à procréer, la moyenne des thrombophlébites est d'un cas sur 1.000 femmes par an, si l'on se refère aux chiffres d'admission dans les hôpitaux, et de 2,2 cas sur 1.000 femmes et par an, si l'on se base sur les visites faites aux médecins. Le pourcentage ante-partum est de 0,5 cas par 1.000 femmes et pour neuf mois. Or les études chez les femmes sous contraceptifs oraux ont donné une fréquence moyenne de 0,5 cas par 1.000 femmes et par an, ce qui revient à dire que l'administration de stéroïdes anovulatoires ne paraît pas augmenter les risques de voir survenir la maladie thrombo-embolique avec une fréquence accrue. Les statistiques américaines et britanniques n'indiquent pas non plus une augmentation de fréquence de morts par embolie pulmonaire, ni une augmentation de la proportion des maladies thrombo-emboliques chez la femme par rapport à l'homme, depuis l'introduction des contraceptifs oraux. Ces conclusins sont basées sur six études américaines et anglaises totalisant 50.781 femmes sous traitement contraceptif *per os*, avec une fréquence moyenne de 0,55 pour 1.000 femmes et par an de manifestations thrombophlébitiques. Taux inférieur à celui obtenu par les accidents thrombo-emboliques observés au cours de la grossesse, résultat d'ailleurs en accord avec ce que l'on sait des propriétés biologiques des contraceptifs oraux.

Il y a quelques semaines seulement, V.A. DRILL a publié une vaste étude sur les éventuels rapports entre contraceptifs oraux et maladie thrombo-embolique, basée sur les travaux antérieurs et sur les siens propres. Il a d'abord établi l'incidence de la maladie thrombo-embolique chez des femmes non enceintes, d'âge à procréer : elle est d'environ 0,9 cas par 1.000 femmes et par an, avec une marge entre 0,71 et 1,08, si l'on utilise les données hospitalières, de 2,2 cas pour 1.000 femmes et par an, si l'on se base sur les consultations privées de médecin, avec une marge de 1,2 à 3. Ces chiffres qui concernent les localisations superficielles et profondes, englobent toutes les causes idiopathiques, prédisposantes. Dans le post-partum, l'incidence calculée sur 199.730 grossesses donne 9,8 cas pour 1.000 femmes avec 5,3 pour les veines superficielles et 4,5 pour les veines profondes. Trois études britanniques récentes arrivent à une incidence de thrombo-embolies profondes de 3,9 pour 1.000 grossesses chez 288.268 femmes. Pendant la grossesse le taux va de 0,46 à 0,61 cas par 1.000 femmes selon qu'on le calcule sur neuf mois ou sur un an. L'ensemble des études faites donne sur 208.108 grossesses un taux global de 0,49 thrombo-embolies par 1.000 femmes pour 9 mois, ou 0,65 pour un an. L'atteinte superficielle est de 0,31 par 1.000 femmes et par année, l'atteinte profonde de 0,36 par 1.000 femmes et par année.

Nous abordons alors l'incidence de la maladie thrombo-embolique au cours de la prise quotidienne de contraceptifs oraux. Quinze études sur une vaste échelle ont été publiées entre 1963 et 1970, chacune comportant plus de 1.000 femmes-année d'utilisation du médicament. Il s'agit de 66.915 femmes traitées pendant 68.616 femmes-année, avec 63 cas de thrombo-embolie superficielle et profonde, soit un taux de 0,92 cas par 1.000 femmes et par an. Ce chiffre englobe les causes idiopathiques et les facteurs prédisposants, et cependant n'exprime pas un effet nocif : le taux de 0,92 est inférieur à celui de l'incidence « normale » de 2,2 cas par 1.000 femmes et par an, sans que la différence soit statistiquement significative. Les taux vont il est vrai de zéro à 9,2.

Si l'on utilise la cinquantaine de publications parues sur l'utilisation des contraceptifs oraux depuis 1968 et concernant un total de 8.748 femmes-année, on ne constate pas une fréquence accrue de cas de la maladie thrombo-embolique. Il est vrai qu'une détermination exacte n'est pas possible parce que trop souvent les auteurs indiquent les accidents, et non pas les femmes sous contraceptifs ne présentant pas de thrombo-embolie. En ne retenant que les études comportant des indications suffisamment précises, on arrive avec un total de 13.162 femmes-année d'expérience contraceptive, à 16 cas de thrombo-embolies superficielles et profondes, ce qui donne 1,22 cas par 1.000 femmes et par an, ce qui est inférieur au taux « normal » de 2,2 cas par 1.000 femmes et par an. Les statistiques plus réduites arrivent donc à des conclusions comparables à celles des statistiques basées sur une grande échelle. Pour la population féminine totale sous contraceptifs, en retenant le chiffre de 81.778 femmes-année d'expérience contraceptive, on arrive à 0,97 cas de thrombo-embolie par femme et par an. D'autres études fondées sur 32.668 femmes-année d'emploi des contraceptifs réunissent une fréquence de 0,21 pour 1.000 de thrombo-embolie profonde et 1,04 pour 1.000 d'atteinte superficielle. Ce qui ne dépasse pas les taux calculés chez les femmes témoin non enceintes et non traitées, ni ceux établis chez les femmes enceintes.

VESSEY et DOLL ont procédé à des études rétrospectives établies sur le nombre de femmes atteintes d'accidents thrombo-emboliques, et sur la proportion d'entre elles ayant pris des contraceptifs. Les rapports de 29 médecins d'après leurs malades vues entre 1961 et 1966 faisaient apparaître que parmi les thrombo-embolies, 16 étaient vues chez des femmes sous cntraceptifs, soit une fréquence de 16,5 % (puisque 97 dossiers avaient été utilisés) autrement dit un risque double de celui encouru chez les femmes sans contraceptifs. Ces études rétrospectives donnent donc des résultats sans commune mesure avec les études prospectives, dans lesquelles on détermine directement le nombre de maldie thrombo-embolique chez les femmes prenant des contraceptifs. Quinze études étendues, et 53 études restreintes, publiées entre 1963 et 1970 ont démontré que la fréquence des atteintes veineuses superficielles et profondes n'augmentait pas chez les femmes prenant des contraceptifs oraux. Ces conclusions ont été établies sur plus de 80.000 femmes recevant des contraceptifs sur plus de 1.000.000 cycles, soit 81.778 femmes-année d'emploi du produit. L'incidence des accidents thrombo-emboliques n'a pas été trouvée augmentée chez les usagers de contraceptifs ni durant la grossesse alors que la sécrétion d'œstrogènes est augmentée. Les études prospectives ne montrent donc pas une augmentation de fréquence des thrombo-embolies superficielles et profondes, ni une augmentation lorsqu'elles sont calculées séparément. On n'a pas davantage noté de recrudescence des accidents chez des femmes qui avant la prise de contraceptifs avaient déjà présenté des complications thrombo-emboliques et qui pouvaient ainsi être considérées comme sensibilisées vis-à-vis des contraceptifs. Il existe également des cas dans lesquels la prise de contraceptifs a été poursuivie au cours même de la maladie thrombo-embolique. Si donc celle-ci avait pour origine le traitement stéroïdien, elle aurait persisté, alors qu'elle a normalement évolué vers la guérison.

Les chiffres semblent donc bien établir que les phénomènes thrombo-emboliques ne sont pas plus fréquents chez les femmes sous contraceptifs oraux, que chez les femmes de même âge sans prise de médicaments. Rien ne vient donc prouver que, lorsqu'un tel accident se produit, la contraception hormonale en est la responsable. Pourtant, les cas de thrombo-embolie sont sinon nombreux au regard du nombre des femmes traitées, du moins nullement négligeables. Il faut donc les expliquer non pas tant par l'effet du contraceptif en tant que tel, mais de son action sur un terrain donné.

C'est ce problème, d'intérêt aussi bien pratique que théorique, que nous envisagerons plus loin.. Mais auparavant, il nous faut décrire les aspects anatomocliniques de ces accidents thrombo-emboliques, tels qu'ils sont observés chez des femmes prenant régulièrement et longtemps des stéroïdiens anovulatoires par voie buccale. C'est à quoi nous consacrons la Deuxième Partie de notre travail.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE ANATOMOCLINIQUE

Toutes les localisations, périphériques ou profondes, peuvent être trouvées dans ces accidents thrombo-emboliques observés chez des femmes sous contraceptifs raux. C'est très arbitrairement que nous les envisagerons les unes après les autres.

Les thrombophlébites périphériques connaissent une relative fréquence chez les femmes en âge de procréer, à l'occasion d'une grossesse et dans le post-partum. Il fallait donc tenir compte des formes spontanées avant de conclure à la responsabilité des contraceptifs. Les dix premiers rapports américains entre 1956 et 1959 concernant l'emploi de norethynodrel seul ou associé au mestranol n'ont pas mentionné de thrombophlébite. Il s'agissait alors du traitement de troubles menstruels, à des doses quotidiennes de 20 à 30 mg, soit quatre à six fois la dose contraceptive de 5 mg, soit encore huit à douze fois la dose de 2,5 mg par tablette. Même à dose lascive de norethynodrel avec mestranol de 70 ou même de 120 mg par jour dans le traitement de l'endométriose, aucun cas de thrombophlébite n'a été mentionné. A partir de 1959, de vastes séries de cas traités par norethynodrel avec mestranol ont commencé à être publiées, seul SATTERTHWAITE parlait d'un cas de thrombophlébite possible, survenue au cours d'un traitement expérimental. Au total, sur 4.271 femmes-année d'emploi du contraceptif, ce cas unique représente une incidence de 0,23 pour 1.000 femmes par an, ce qui est bien inférieur à ce qui est observé chez des femmes non enceintes, non traitées, de même âge. Les statistiques ultérieures ont confirmé la faible prportion des thrombophlébites observées en cours de contraception.

Embolie pulmonaire. KRAUSS, en 1971, admet que les femmes sous contraception orale sont plus que les autres menacées d'embolie pulmonaire post-opératoire. Les statistiques ont établi que la mrtalité par thrombo-embolie chez les femmes non enceintes, en âge de procréer, était de 1 par 100.000 femmes et par an. Le Comité Ad Hoc a calculé les morts par thrombo-embolie en 1962 chez des femmes entre 15 et 44 ans était de 0,84 pour 100.000 sans contraceptifs et de 1,21 avec contraceptifs. Dans son étude dans les Hôpitaux de Cincinnati, BURKET a déterminé une mortalité de 1,13 pour 100.000 chez les femmes entre 15 et 44 ans non traitées, WINTER une mortalité de 0,74 pour 100.000 en 1963 chez des femmes entre 15 et 44 ans prenant des contraceptifs. INMAN et VESSEY, en Grande-Bretagne, ont étudié 26 observations de mort par embolie pulmonaire chez des

femmes entre 20 et 44 ans, sans cause prédisposante reconnue ; 16 prenaient des contraceptifs, 10 n'en prenaient pas. Mais en se basant sur les témoins, des femmes entre 20 et 44 ans, utilisant les contraceptifs et n'ayant pas présenté d'emboile pulmonaire, les auteurs concluent au contraire que la prise de contraceptifs augmente considérablement le risque d'embolie pulmonaire. Ils citent de plus 49 décès par embolie pulmonaire chez des femmes prédisposées, immobilisation prolongée, intervention chirurgicale récente, antécédents thrombo-emboliques, affections cardiovasculaires ; neuf de ces décès sont survenus chez des femmes prenant des contraceptifs, et 40 chez des femmes n'en prenant pas : ici il faut, donc reconnaître l'absence de relation de cansalité entre la prise de contraceptifs et la survenue d'une embolie pulmonaire mortelle chez les femmes présentant des causes prédisposantes. Cette constatation négative, puisque si ces médicaments étaient responsables de la mortalité par embolie pulmonaire, les femmes ayant des causes prédisposantes devraient, en cas de contraception, être plus particulièrement touchées. L'opiniin de INMAN et VESSEY pour qui le risque d'embolie pulmonaire mortelle est sept à huit fois plus élevé chez les femmes prenant des contraceptifs est combattue par toutes les autres statistiques.

Infarctus du myocarde, thrombose coronarienne. P. BERNAL, en 1969, a observé chez une femme de 26 ans et chez une femme de 36 ans, prenant des stéroïdes anovulatoires, un infarctus du myocarde ; BOYCE et FAWCETT en 1963 avaient rapporté un cas de thrombose des coronaires, observée également par NAYSMITH en 1965, par OLIVER la même année ; SCHARF met, en 1968, un infarctus du myocarde en rapport avec les contraceptifs oraux. Pour BERNAL ce n'est cependant pas la contraception orale qci réalisera l'égalité des deux sexes dans les maladies coronariennes. Toutefois, comme d'autres thromboses artérielles, carotidiennes, cérébrales, ou veineuses, semblent plus fréquentes au cours d'un tel traitement, il paraît nécessaire, avant de le prescrire, de se renseigner sur les antécédents personnels et familiaux de la patiente. En particulier un bilan cardiaque, lipidique, glucidique, une surveillance, au moins pendant les premiers mois, de la tension artérielle et du taux des triglycides, s'impose certainement. HARTUET, puis SCHROGIE et SOLOMEN, ont d'ailleurs signalé une augmentation de fréquence de la thrombose coronarienne chez **les hommes traité par les œstrogènes.**

Deux observations d'infarctus du myocarde chez des femmes jeunes ont été rapportées par DE GENNES et collaborateurs :

1. Une femme de 38 ans, bien qu'atteinte d'une légère hypertension artérielle avec possibilité à l'artériographie gauche d'une thrombose de l'artère polaire supérieure gauche, entreprend un traitement contraceptif par Noracycline, d'abord bien toléré. Au cinquième mois survient un infarctus myocardique typique cliniquement, siégeant d'après l'électrocardiogramme dans la région postéro-latérale. Malgré un traitement anticoagulant, la situation se complique d'une hémorragie méningée vérifiée à la ponction lombaire, alors que l'artériographie reste normale.

2. Une II. pare de 35 ans, présente au dix-huitième mois d'un traitement contraceptif par Planor, une première crise angineuse nocturne, suivie deux jours plus tard d'une grande crise avec infarctus myocardique postéro-latéral prouvé par l'électrocardiographie.

Thrombose carotidienne, accidents vasculaires cérébraux. Bien que rares, ces types d'accidents méritent attention étant donnée leur gravité. DE GENNES et collaborateurs en ont rapporté des exemples chez des femmes jeunes soumises à un traitement œstro-progestatif dans un but contraceptif. La composition des pilules, variée, a cependant toujours consisté en une combinaison d'œstrogènes et de progestatif. Toutefois un accident cérébral est survenu également au cours d'un traitement contraceptif oral sans œstrogènes, donc de progestatif pur, l'acétate de chlormadinone.

Citons entre autres le cas d'une jeune femme de 28 ans qui après deux grossesses menées à terme, et une troisième grossesse volontairement interrompue, prend un contraceptif. Pendant un cycle seulement, il s'agissait d'une combinaison œstro-progestative :

Ethinyl-œstradiol ..... 0,05 mg
Norgestrol ..... 0,5 mg
(Stédiril).

Par la suite, elle prend, uniquement un progestatif, l'acétate de chlormadinone (Nacenyl). La tolérance est assez bonne avec cependant un certain engraissement, prise pondérale de deux kg, mais sans ascension tensionnelle, ni intensification de migraines antérieures, ni, surtout, de troubles de la coagulation sanguine vérifiée à maintes reprises. Au bout de trois mois, survient une céphalée intense, occipitale, continue, à recrudescence nocturne, bientôt accompagnée de nausées. Puis apparaît brutalement une hémiplégie gauche, complète, atteignant le membre supérieur, le membre inférieur et la face, sans aphasie. La tension artérielle, l'auscultation cardiaque, demeurent normales. L'artériographie carotidienne pratiquée d'urgence mntre une thrombose complète de la carotide interne droite, un centimètre au-dessus de sa bifurcation. Le fond d'œil est normal. Mais l'électro-encéphalogramme et l'écho-encéphalogramme montrent une souffrance cortico-sous-corticale de l'hémisphère droit. Un traitement vasodilatateur d'urgence rétablit la motricité normale du membre inférieur gauche, et partiellement celle du membre supérieur gauche et de la face. Une exploration biologique minutieuse n'a permis de retenir que des troubles mineurs de la régulation des lipides circulants, avec une très légère hyperglycéridémie à 1 g, 50 pour 1.000, le chiffre normal dans les mêmes conditions de dosage ayant été de 0,78 g pour 1.000. Les troubles de la glycorégulation ont été plus nets encore, mais très mobiles. Nous aurons à revenir sur cette notion d'un terrain métaboliquement prédisposé, sans doute responsable de bien des accidents thrombo-emboliques survenant au cours de la contraception orale.

Des faits de **thrombose cérébrale** ont été également rapportés. C'est ainsi que HUNT et SUTHERLAND ont décrit le cas d'une jeune femme qui avait terminé cinq jours auparavant son premier et seul traitement par noréthynodrel-mestranol, et qui fut alors opérée d'otosclérose. Un collapsus cardiovasculaire survint au cours même de l'intervention, avec apparition d'hémorragies rétiniennes ; le liquide céphalo-rachidien, clair, était hypertendu. La mort survint quelques jours plus tard. L'autopsie découvrit des thromboses artérielles cérébrales et un ramollissement de l'hémisphère droit. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une chute tensionnelle entraînant une réduction de la circulation sanguine cérébrale, les effets nocifs en étant aggravés par la prise de contraceptifs.

DE GENNES, TURPIN et Mlle TRUFFERT ont observé neuf cas d'accidents vasculaires majeurs, au niveau de la carotide interne droite, cas cité plus haut, mais aussi des différentes zones cérébrales :

1. Au onzième mois d'un traitement contraceptif par Lyndiol, une femme de 29 ans présente des troubles parétiques et paresthésiques fugaces, de quelques minuutes, au niveau du membre supérieur gauche. Cinq mois plus tard, à l'arrêt du traitement, surviennent une dysarthrie soudaine, une paralysie faciale de type central, une agnosie digitale, avec indistinction droite-gauche et agraphie-alcaculie (syndrome de GERTSMAN). La régression se fera en un mois.

2. Une femme de 24 ans commence un premier traitement contraceptif par Métrulène, au cours duquel elle présentera d'abord quelques céphalées diffuses, passagères, puis neuf mois plus tard un accident vasculaire cérébral avec hémiparésie droite, et huit mois plus tard encore, un nouvel

accident hémiplégique aphasique et dysarthrique. Ces deux accidents ont correspondu aux périodes de contraception, la première par métrulène, la seconde par noracycline. Au cours du deuxième épisode, une artériographie carotidienne est faite, obligeant à exclure par trou de trépan un hématome sous-dural, avec zone avasculaire pariétale, et surélévation de la sylvienne. Douze mois plus tard il persiste encore une hémiparésie droite à prédominance distale, une asphasie, une légère anarthrie, une alexie avec agraphie, une apraxie bucco-faciale et idéomotrice, des troubles émectro-encéphalographiques sous la forme d'une discrète asymétrie de l'alpha, moins abondant à gauche, et d'ondes pariéto-temporo-occipitales gauches.

3. Une femme de 23 ans sans antécédent pathologique prend depuis deux ans et trois mois de l'Orthonovum à titre de contraceptif. Elle avait accusé au début des nausées et vomissements et une prise pondérale de trois kg. Au douzième mois survient une diminution bilatérale de l'acuité visuelle avec dyschromatopsie et scotome central, des céphalées diffuses quotidiennes permanentes, une sensation d'engourdissement du membre inférieur droit. Elle arrête alors la prise des contraceptifs et obtient rapidement une récupération visuelle, encore que le scotome central persiste.

4. Une femme de 36 ans a présenté vers l'âge de 10 ans des migraines ophtalmiques typiques. Depuis quatre ans, elle est aux contraceptifs oraux : Ovariostat bien toléré malgré quelques nausées et une augmentation pondérale de 1 kg 500. Puis brusquement survient un état confusionnel avec hémiparésie droite et aphasie amnésique. L'examen cardiovasculaire est normal, la tension artérielle est à 12-7. Mais l'électro-encéphalogramme objective un foyer d'ondes lentes temporales gauches. L'artériographie carotidienne est normale ; un mois plus tard il persiste des troubles amnésiques importants, une difficulté motrice de la main droite et une bradypsychie.

Thromboses intestinales. La vascularisation mésentérique n'échappe pas à ces possibles accidents thrombo-emboliques dont nous avons retrouvé quelques exemples. HURWITZ, MARTIN, GROSSMAN et WADDELL ont en 1970 présenté quatre bservations d'acidents vasculaires abdominaux, d'inégale gravité, survenus chez des femmes prenant des contraceptifs oraux : dans deux cas, il s'agissait de manifestations douloureuses abdominales accompagnées d'hémorragies intestinales ; l'intervention consista dans un cas en résection d'un segment du colon gauche induré, siège d'infarctus en foyer, aboutissant à une nécrose de la muqueuse, et, dans l'autre cas en une opération exploratrice découvrant un colon droit seulement œdémateux. Dans deux autres cas, les lésions étaient plus sévères, et consistaient en infarctus mésentérique par thrombose veineuse, obligeant à des résections étendues. Selon les auteurs, il est difficile de rendre les contraceptifs responsables de tels accidents, car le nombre des observations rapportées reste faible. Mais en l'absence de toute autre cause, il est justifié de retenir une telle étiologie puisqu'aussi bien les thromboses veineuses mésentériques sont particulièrement rares chez les sujets jeunes.

BRINDLE et HENDERSON ont, en 1969, rapporté le cas d'une femme de 24 ans chez laquelle survint un infarctus mésentérique aigu ; les auteurs canadiens estiment qu'il peut n'y avoir là qu'une simple coïncidence, toutefois ils jugent prudent de s'enquérir d'éventuelles rectorragies chez les femmes soumises à un traitement contraceptif par voie buccale.

WELIN a rapporté un cas d'infarctus du colon chez une femme en contraception orale, et KILPATRICK signale de son côté un cas analogue.

On peut donc dire que des accidents thrombo-emboliques peuvent être observés au niveau des différents territoires vasculaires, périphériques et profonds, chez des femmes prenant des contraceptifs par voie orale. Mais le nombre de cas signalés demeure infime en regard de la masse toujours croissante des patients ayant recours à ce type de médication anovulatoire. Il vient alors à l'esprit que pour la manifestation thrombo-embolique se produise, il faut que les contraceptifs agissent sur un terrain particulièrement favorisant. Il suffirait alors d'en préciser la nature, et surtout de le rechercher avant de prescrire le contraceptif ; on éviterait ainsi certainement bon nombre de ces complications, qui les unes sont certes bénignes et totalement réversibles, mais qui peuvent aussi laisser des séquelles irréparables, lorsqu'un territoire vasculo-cérébral est atteint, et qui ont même pu être responsables d'évolutions fatales.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE PHYSIOPATHOGÉNIQUE

Pour meiux comprendre le mécanisme par lequel les accidents thrombo-emboliques sont susceptibles de survenir chez des femmes en contraception hormonale orale, il faut d'abord considérer la nature des produits utilisés et leur mode d'action non seulement au niveau de l'ovaire, mais aussi d'une façon plus générale, sur les divers métabolismes et la coagulation sanguine ; il faudra, ensuite, rechercher si chez les patientes touchées, des particularités biologiques communes sont présentes, et si elles peuvent avec vraisemblance être tenues pour responsables de la constitution de thromboses.

Les contraceptifs oraux. Ils sont composés le plus souvent d'œstrogènes synthétiques, éthinyl-œstradiol ou son 3-méthyl-éther, le mestranol ; et d'un progestatif, d'un lutéomimétique qui selon le produit présente une structure diverse. Ces deux variétés de stéroïdes ont des effets secondaires fondamentalement différents, et leur responsabilité doit être envisagée séparément lorsqu'on tente de déterminer la part qu'ils ont dans les accidents thrombo-emboliques.

Les œstrogènes ont des propriétés métaboliques fort diverses. Ils diminuent très électivement le pouvoir que possède la cellule hépatique d'excréter certaines substances dans les canalicules biliaires, alors que les mécanismes de captation et de conjugaison ne semblent subir aucune modification. Cliniquement, les ictères sont rares chez les femmes sous œstroprogestatifs.

Les œstrogènes paraissent augmenter la production d'hormone somatotrope avec pour conséquence un retentissement sur le métabolisme glucidique, parfois diabète latent, souvent induction d'une obésité du fait d'un certain degré d'hyperinsulinisme : obésité qui est d'ailleurs susceptible d'aggraver le risque d'accident thrombo-embolique.

Les perturbations du métabolisme lipidique se manifestent, chez les femmes traitées, par une élévation des acides gras libres plasmatiques, élévation manifeste au cours de l'hyperglycémie provoquée et parallèle à la diabétisation de la courbe, les deux faits relevant également de l'hypersécrétion de somatotrope. L'accroissement de la production des acides gras libres rend compte de l'augmentation des triglycérides et lipoprotéines de faible densité : mais cette action de l'augmen-

tation des acides gras libres et des triglycérides est négligeable à côté de celle qui, avec des taux beaucoup plus élevés, intervient dans les hypertriglycéridémies familiales. Précisément, et à plusieurs reprises, J.L. DE GENNES, TURPIN et leurs collaborateurs ont trouvé chez des femmes mises aux contraceptifs oraux et présentant des accidents thrombo-emboliques, une hyperlipidémie idiopathique permanente, de caractère familial dans cinq cas sur neuf.

Dans ces accidents, le produit contraceptif était un mélange hormonal d'œstrogènes synthétiques, sit éthynil œstradiol avec une posologie quotidienne entre 100 et 50 µg, soit son 3 méthyl-ether, le mestranol, 75 et 150 µg ; quant aux progestatifs, leurs structures chimiques étaient diverses :

Lynestrénol ..... 2,5 à 5 mg/24 heures
Norgestrinone ..... 2 mg/24 heures
Noréthindrone ..... 2 mg/24 heures
Noréthistérone ..... 4 mg/24 heures

La durée du traitement avant l'apparition de l'accident a été très variable, de 20 jours au minimum, à quatre ans au maximum avec une durée moyenne de 18 mois. La situation chronologique de l'accident par rapport au traitement cyclique est différente selon les cas, au décours de la fin d'un cycle thérapeutique après 10 jours, après trois jours, après huit jours, ou même au cours même de la prise du médicament. La tolérance a été bonne dans l'ensemble, avec cependant dans six cas sur neuf des manifestations prémonitoires, visuelles, sensitivo-motrices, des céphalées, des douleurs rétrosternales. Mais le fait essentiel a été la découverte, chez de nombreuses femmes présentant des accidents thrombo-emboliques et prenant « la pilule » d'une hyperlipidémie. Dans les cas de DE GENNES, celle-ci acquiert une responsabilité d'autant plus nette qu'elle se présentait comme le seul facteur de risque vasculaire présent : chez ces femmes on n'a retrouvé ni hypertension artérielle permanente, ni obésité, ni diabète, ni tabagisme, ni anomalies de la vitesse de sédimentation, ni sérodiagnostics de syphilis, de rickettsioses, ni taux anormaux des protéines sanguines ni trouble de la crase. Il s'agissait d'une hyperlipidémie d'une parfaite latence, puisqu'elle n'a été découverte que fortuitement. Purtant dans trois cas existait un arc cornéen. Il s'agit donc d'une forme d'hyperlipidémie purement biologique avec les taux suivants :

— dans deux cas : 12 g pour 1.000 et au-dessus (lipides totaux) ;
— dans sept cas : plus de 3 g pour 1.000 de cholestérol total ;
— dans cinq cas : plus de 1,50 g pour 1.000 de triglycérides et seulement par intermittence.

La typologie électrophorétique (FREDRICKSON) n'a été explicite que dans trois des sept cas étudiés, et qui correspondaient au type IV et au Type III. Tous les dosages chimiques et la recherche des critères génétiques nt permis de confirmer le trouble lipidique : sur neuf cas, il s'agissait une seule fois d'hypercholestérolomie essentielle vraie, type II, les huit autres cas correspondant à une hyperlipidémie mixte. On peut penser avec vraisemblance que l'hyperlipidémie latent prédispose le risque vasculaire au cours des contraceptions orales. On expliquera comme suit le mécanisme physiopathologique mis en jeu, mais seulement par des hypothèses : les contraceptifs ayant une action hyperlipidémiante renforcent le risque artériel et cela d'autant plus que l'action s'exercera sur des sujets atteints d'hyperlipidémie chronique, essentielle. Mais cet effet ne suffit pas, et il faut certainement faire intervenir des anomalies de la coagulation sanguine responsable.

Revenons aux effets des œstrogènes sur la coagulation sanguine et ainsi sur l'apparition d'accidents veineux. Il a été établi que les œstrogènes augmentent la synthèse de nombreuses protéines hépatiques, des facteurs de coagulation, en particulier des facteurs I, VIII, IX et X. Au

début du traitement contraceptif, en outre, on note une baisse de l'activité fibrinolytique du plasma, comme cela se produit chez la femme enceinte. L'augmentation de la pression veineuse, le ralentissement circulatoire en rapport avec l'augmentation de la masse circulante, rendent peut-être compte de l'accroissement de l'adhésivité plaquettaire (POWEL, GUEST et BOND). Ainsi au cours de la contraception orale par œstroprogestatifs, comme au cours de la grossesse, l'augmentation des facteurs plasmatiques de coagulation entraîne *in vitro* une hypercoagulabilité sanguine. Le risque thrombo-embolique calculé selon des statistiques est le même, pour la population féminine, et pour les femmes anti-partum (900 cas pour un million) ; mais ce risque passe, après l'accouchement, à 2.000-3.500 cas par million. Ce ne sont donc pas les effets hormonaux sur les différents facteurs de la coagulation sanguine qui sont directement responsables des accidents thrombo-emboliques, puisque dans le post-partum les effets hormonaux s'atténuent, et le risque embolique augmente. On arrive ainsi à mettre en cause des facteurs extrinsèques intervenant immédiatement après l'accouchement, sans action hormonale et qui pourtant peuvent provoquer les accidents thrombo-emboliques : augmentation du taux et de l'adhésivité des plaquettes entre le 4^{e} et le 10^{e} jour, ou dans les suites opératoires, cela jusqu'au 21^{e} jour parfois ; traumatisme veineux, atteinte septique, migration de matériel thromboplastique à partir de tissus traumatisés, hémorragie de la délivrance donc spoliation sanguine.

L'hypercoagulabilité sanguine produite par les contraceptifs oraux (comme par la grossesse) insuffisante pour provoquer des phénomènes thrombo-emboliques chez un sujet normal, va devenir thrombogène s'il présente un ou plusieurs de ces facteurs extrinsèques de la coagulation. Si l'on écarte des statistiques de thrombo-embolies sous contraceptifs les cas idiopathiques, on ne retrouve plus ces accidents thérapeutiques. Or, ces causes favorisantes sont l'anesthésie, les interventions chirurgicales, l'infection, la dénutrition, les états toxiniques, les traumatismes vasculaires, l'immobilisation, l'obésité, etc... L'obésité en particulier paraît le facteur extrinsèque déterminant le plus fréquemment en cause dans les thrombo-embolies au cours de contraceptions orales, agissant sans doute par l'augmentation de pression veineuse, par le ralentissement de la vitesse circulatoire, par une altération des parois veineuses, par une diminution de l'activité fibrinolytique plasmatique en raison inverse de l'obésité, par de possibles perturbations de la dynamique circulatoire au niveau de la riche vascularisation du tissu néoformé graisseux. Le risque thrombogène provient donc de l'addition des effets d'un facteur extrinsèque aux effets des facteurs intrinsèques de la coagulation sanguine. L'obésité contre-indique l'emploi des contraceptifs ; au cours du traitement le poids devra être surveillé, la thérapeutique pouvant être arrêtée si le poids dépasse de 3 kg le chiffre standard calculé en fonction de la taille et de l'âge. Interrompu également le traitement lors d'une intervention chirurgicale, d'une anesthésie, d'une maladie infectieuse sévère, d'un alitement prolongé. On ne donnera de contraceptifs qu'un mois au moins après un accouchement.

Aux accidents veineux par anomalie de la coagulation sous contraceptifs oraux, s'ajoutent les accidents artériels, au nombre desquels figurent, nous l'avons vu, les thromboses cérébrales. Ici encore le facteur extrinsèque joue un rôle décisif : diabète reconnu, ou latent, atteinte cardiaque, artérite, traumatisme artériel, intervention chirurgicale, anomalie héréditaire du métabolisme des lipides sanguins. Nous retrouvons les hyperlipidémies familiales pures ou prédominantes bien étudiées par J.L. DE GENNES. Ces femmes atteintes d'une hypercholestérolémie, d'atteintes héréditaires du métabolisme lipidique, sont souvent porteuses de lésions athéromateuses précoces des artères. En modifiant les facteurs intrinsèques de la coagulatin, les œstrogènes pourraient favoriser l'apparition anormalement précoce d'embolies artérielles. Avant de prescrire les contraceptifs oraux, on saura étudier les antécédents familiaux de la patiente, accidents artériels nombreux, précoces, xanthoma-

tose tendineuse. Chez la femme on saura doser les diverses fractions des lipides plasmatiques, systématiquement avant le traitement, puis au cours de son application, car des anomalies latentes peuvent ne se révéler qu'après quelques semaines de contraception. Il faut également tenir compte de l'action hypertensive des œstrogènes, qui stimulent la synthèse hépatique du substrat angiontensinogène, sans modifier l'activité rénine plasmatique mais en stimulant directement la sécrétion d'aldostérone.

Ces modifications physiologiques apparues au cours de la prise d'œstrogènes ne suffisent pourtant pas à rendre compte des hypertensions artérielles induites par le traitement contraceptif, hypertensions pourtant réelles, qui cessent après la prise du médicament. Il faut ici encore tenir compte du terrain antérieur, puisqu'on trouve non rarement une notion d'hypertension familiale, les contraceptifs oraux pouvant alors révéler un trouble tensionnel jusqu'ici latent.

Progestatifs. Ils peuvent aussi directement ou indirectement participer au mécanisme thrombo-embolique de la contraception orale. Leurs effets sont les suivants :

— un effet atrophiant sur l'endomètre, s'opposant à l'action hyperplasiante des œstrogènes associés, et la dominant ;
— une atonie des voies biliaires pouvant majorer les perturbations hépatiques déterminées par les œstrogènes ;
— une diminution du tonus veineux, indépendamment de la pression veineuse, par une action directe sur la paroi : d'où stase relative et légère, et passagère augmentation de l'adhésivité plaquettaire ; ces effets initiaux disparaissent d'ailleurs au cours de la pursuite du traitement, et expliquent que souvent les accidents thrombo-emboliques des contraceptifs oraux sont très précoces. Ici encore il faut compter avec un état antérieur, et l'action aggravante que peut avoir la contraception orale sur des varices pré-existantes, sur des insuffisances valvulaires veineuses non encore reconnues chez des sujets jeunes.

Il faut tenir compte également de l'activité androgénique de certains progestatifs de synthèse, en particulier ceux qui proviennent de la nortestostérone. L'observation clinique et aussi l'expérimentation sur l'animal l'ont démontrée. Ce sont surtout les progestatifs comportant un radical méthyl en position 17 alpha qui semblent posséder une activité androgénique particulièrement accusée. Les femmes qui suivent un traitement contraceptif se sont inquiétées de l'apparition de très légers signes de virilisme, d'un effet anabolisant parfois bénéfique, mais parfois aussi regrettable puisque induisant des obésités, une exagération de la libido ; mais surtout et cela nous intéresse plus directement, les progestatifs sont susceptibles de modifier les lipoprotéines plasmatiques dans le sens masculin, avec pouvoir athérogène plus ou moins dangereux. WYNN, DOAR et MILLS insistent sur ce dernier et dénoncent les dangers d'un usage continu et prolongé de ces formules. Il existe enfin des progestatifs qui sont capables de se transformer *in vivo* en œstrogènes : cela surtout pour les norstéroïdes dérivés de la nortestostérone. Ce facteur de conversion serait parfois suffisamment accusé pour que le rapport réel prévu dans le produit, entre progestatifs et œstrogènes, en soit bouleversé, avec évidemment une action différente de celle qui était recherchée.

DE GENNES et ses collaborateurs à la lumière d'observations très détaillées, insistent sur le terrain d'hyperlipidémie commun à bien des cas d'accidents thrombo-emboliques au cours de contraceptions orales. Ces auteurs ont établi la fréquence des hyperglycéridémies et des hypercholestérolémies dans une population féminine non sélectionnée, et trouvent une fréquence maximale de 4 % pour les premières, de 3 % pour les secondes. Dans les observations (au nombre de trois

sur douze) où les taux sériques de lipides étaient normaux, on trouve des antécédents familiaux indéniables d'hyperlipidémie avec souvent des complications cardiovasculaires anticipées. On peut avec DE GENNES s'étonner que depuis 1967, date de ses premières observations insistant sur ce terrain hyperlipidémique latent favorisant les complications thrombo-emboliques des œstro-progestatifs oraux, aucune mention ni aucune recherche n'aient été faites dans ce sens, hormis peut-être NEVIN qui signale sans la commenter une discrète augmentation du cholestérol et des acides gras chez une patiente, et ILLIS qui s'étonne dans les antécédents familiaux de deux de ses malades de la densité des accidents vasculaires. Mais rien de comparable avec l'observation de DE GENNES concernant une embolie pulmonaire gravissime au cours de la prise de contraceptifs, avec constatation d'un terrain d'hyperlipidémie familiale. On doit donc regretter que ce trouble métabolique ne retienne pas l'attention au même titre que les autres facteurs considérés comme de risque artériel : hypertension, obésité, diabète, tabagisme, etc...

La méconnaissance des anomalies lipidiques est évidente, ce que l'on peut d'ailleurs expliquer par leur instabilité, surtout dans leur forme mixte, par leur discrétion aussi. Mais précisément ce sont les petites hyperlipidémies, souvent sournoises, qui vont favoriser l'apparition d'accidents vasculaires anticipés, les grandes hyperglycéridémies donnant davantage des accidents pancréatiques que des complications vasculaires, cela surtout chez l'homme, et où elles prennent une expression biologique beaucoup plus apparente. Les hyperlipidémies des contraceptifs paraissent beaucoup plus thrombo-emboligènes que les hyperlipidémies purement biologiques : DE GENNES en cite plus de 154 cas féminins, dans lesquels aucun accident vasculaire n'est survenu avant l'âge de 35 ans. On se trouve donc devant un trouble métabolique lipidique provoqué, révélé ou intensifié par les contraceptifs, et comportant des risques beaucoup plus grand que dans les formes spontanées. A côté des propriétés hyperlipidémiantes des contraceptifs il y a lieu dans la survenue des accidents thrombo-emboliques de faire également intervenir l'action directe sur les processus de la coagulation, ou de fibrinolyse, qui risqueraient d'ailleurs d'être préalablement perturbés par la présence d'un terrain hyperlipidémique prédisposant, comme c'est le cas avec l'hyperlipidémie mixte le plus souvent observée.

Pour D.G. DANIEL, c'est par une action au niveau de la glande hépatique que les contraceptifs oraux risquent d'entraîner des complications thrombo-emboliques. Cet auteur rappelle qu'il a été établi depuis longtemps déjà que les contraceptifs oraux élèvent le taux du facteur IX ; l'on sait également depuis plus longtemps encore que ce facteur IX est avec le facteur XI et le facteur XII essentiel dans la constitution des thromboses.

D'autre part, l'éthinyl-estradiol, le stilbestrol, l'association estrogènes-progestogènes diminuent l'élimination de la phénolsulfophtaléine par le foie tout en augmentant le flux vasculaire intra-hépatique. On notera que les progestatifs seuls ne possèdent pas cette action sur la glande hépatique.

On arrive ainsi à penser que le risque embolique relève d'une origine hépatique, les modifications du facteur IX ne seraient alors que secondaires à l'atteinte du foie. En somme, les accidents thrombo-emboliques doivent être eux aussi inscrits au passif des œstrogènes, dont on a déjà maintes fois dénoncé les inconvénients dans les traitements prolongés à but contraceptif. Des recherches pharmacologiques se poursuivent en particulier en Grande-Bretagne, tendant à l'obtention et la mise au point de contraceptifs sans œstrogènes. En attendant que la solution vienne des biochimistes, les cliniciens ont le devoir de procéder à des examens humoraux multiples et approfondis avant d'autoriser la prise de contraceptifs anovulatoires : cela en particulier au niveau de la fonction hépatique, de la lipidémie et des antécédents personnels et familiaux d'accidents se rattachant à des perturbations du métabolisme des graisses. Il ne saurait être question de se priver d'une thérapeutique utile, mais il faut savoir en limiter les risques, ce qui paraît parfaitement réalisable...

CONCLUSIONS

1. L'extension progressive de l'usage des contraceptifs oraux qui jusqu'ici sont essentiellement des stéroïdes œstroprogestatifs devait inévitablement s'accompagner d'effets secondaires de nature et de gravité diverses. L'attention a surtout été alertée sur de possibles accidents thrombo-emboliques, tant périphériques que profonds, tant veineux qu'artériels. Il devenait donc nécessaire d'étudier de plus près ces phénomènes, d'en fixer dans la mesure du possible la fréquence, d'en établir le mécanisme physiopathogénique.

II. Des statistiques établies, il ressort que le risque vasculaire emboligène est à peine supérieur chez les femmes prenant des contraceptifs par voie buccale, à ce qu'il est chez des femmes de mêmes âges, de même activité génitale. Cela vaut aussi bien pour les thrombophlébites périphériques, que pour les embolies pulmonaires, les thromboses coronariennes et carotidiennes, les infarctus du myocarde, les accidents cérébraux, les thromboses de la paroi intestinale.

III. Il restait donc à élucider les processus physiopathologiques par lesquels la prise d'œstrogènes et de progestatifs à dose très faible, mais répétée, pouvait favoriser la survenue des accidents thrombo-emboliques. L'action des œstrogènes sur le foie est susceptible d'induire des perturbations dans le mécanisme de la coagulation sanguine, au niveau des plaquettes de l'adhésivité du caillot, et des facteurs VIII et VII. Mais il semble que ce soit surtout par des perturbations du métabolisme des graisses, avec augmentation des taux plasmatiques des triglycérides et des lipoprotéines de faible densité, secondairement à une production accrue des acides gras libres, que les accidents thrombo-emboliques se trouvent induits.

IV. Un fait essentiel a été récemment noté : l'anormale fréquence chez les femmes sous contraceptifs présentant des manifestations thrombo-emboliques, d'une hyperlipidémie antérieure, sans expression clinique avant la mise en œuvre du traitement hormonal anovulatoire, mais susceptible de s'affirmer néanmoins par la constatation d'une atteinte familiale prouvée par une lipémie anormalement élevée, ou par des accidents qui s'y rattachent. Sur le plan pratique, on ne saurait prescrire les contraceptifs oraux avant d'avoir procédé à une série d'examens et explorations détaillés, y compris les dosages lipidémiques et l'enquête familiale. L'administration des stéroïdes anti-ovulatoires pourra alors se poursuivre pratiquement sans risques.

BIBLIOGRAPHIE

BERNAL P.
Infarctus du myocarde chez des femmes de 26 et de 36 ans prenant des stéroïdes anovulatoires.
Concours Méd., 28 juin 1969, *91*, p. 5577-5581.

BOYCE J., FAWCETT J.W., NOALL E.W.
Coronary thrombosis and conovide.
Lancet, 1963, *1*, p. 111-113.

BRENNAN M.F., CLARKE A.M., MACBETH W.A.
Infarction of the midgut associoted with oral contraceptives. Report of two cases.
New Engl. Journ. Med., 1968, *279*, p. 1213-1215.

BRINDLE M.J., HENDERSON I.N.
Vascular occlusion of the colon associated with oral contraception.
Canad. Med. Assoc. Journ., 12 avril 1969, *100*, p. 681-687.

DANIEL D.G.
Thromboembolic disease and contraceptifes.
Am. Heart Journ., nov. 1969, *7*, p. 720-727.

DE GENNES J.L., MAUNAND B., SACKS M., TRUFFERT J.
Thrombose de la carotide interne après un seul cycle de contraceptifs oraux au 3e mois du post-partum chez une femme de 27 ans présentant une hyperlipidémie familiale.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, *118*, p. 899-902.

DE GENNES J.L., THERVET F.
Détection d'un terrain d'hyperlipidémie familiale chez deux femmes victimes avant l'âge de 30 ans d'un accident vasulaire cérébral sous traitement par contraceptifs hormonaux.
Bull. Acad. Méd. Paris, 1967, *151*, p. 450-455.

DE GENNES J.L., TURPIN G., TRUFFERT J.
Anticonceptionnels hormonaux et métabolisme des lipides *in.*
L'inhibition de l'ovulation, vol. I, p. 305, Masson éd., Paris 1970.

DE GENNES J.L., TURPI G., TRUFFERT J.
Accidents vasculaires majeurs au cours de traitement contraceptif oral, et découverte rétrospective d'une hyperlipidémie idiopathique. A propos de neuf observations.
Presse Méd., 7 mars 1970, *78*, p. 541-546.

DE GENNES J.L., TURPIN G., TRUFFERT J.
Thrombose de la carotide interne droite sous traitement contraceptif continu par l'acétate de chlormadinone chez une femme de 28 ans.
Presse Méd., 13 fév. 1971, *79*, p. 355-356.

DRILL V.A., CALHOUN D.W.
Oral contraceptives and thromboembolic disease.
Journ. Am. Med. Assoc., 30 sept. 1968, *206*, p. 77-84.

DRILL V.A.
Oral contraceptives and thromboembolic disease. I. Prospective and retrospective studies.
Journ. Am. Med. Assoc., 31 janv. 1972, *219*, p. 583-592.

DRILL V.A., CALHOUN D.W.
Oral contraception and thramboembolic disease. II. Estrogen content of oral contraceptives.
Journ. Am. Med. Assoc., 31 janv. 1972, *219*, 593-596.

GRANT E.C.
Venous effects of oral contraceptives.
Brit. Med. Journ., 1969, p. 73-77.

HAZZARD W.R., SPIGER M.J., BAGDADA J.D., BIERMAN E.L.
Studies on the mechanism of increased plasma triylyceride levels induced by oral contraceptives.
New Engl. Journ. Med., 1969, *280*, p. 471-477.

HEBER K.R.
Œstrogens and thrombosis.
Med. Journ. Austr., 28 oct. 1967, *11*, p. 828-830.

HUNT A.C., SUTHERLAND I.C.
Cerebral thrombosis and contraceptives.
Lancet, 16 nov. 1968, II, p. 1086-1088.

HURWITZ R., MARTIN A., GROSSMAN B., WADDELL W.
Abdominal vascular thrombosis and oral contraceptives.
Annals Surg., 1970, *172*, p. 892-896.

ILLIS L., KOCEN R.C., MAC DONALS W.I., MONDKAR V.P.
Oral contraceptives and cerebral arterial occlusions.
Brit. Med. Journ., 1965, *11*, p. 1164-1165.

INMAN W.H.W., VESSEY M.P., WESTERHOLM B.
Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A Report to the Committee on Safety of drugs.
Brit. Med. Journ., 970, *11*, p. 203-209.

KILPATRICK Z.M., SILVERMAN J.F., BETANCOURT E., FARMAN J., LAWSON
Vascular occlusion of the colon and oral contraceptives. Possibel relation.
New Engl. Journ. Med., 1968, *278*, p. 438-440.

KRAUDD V., BREITNER J.
Ovulationshemmer und postoperatives Lungenembolieriskio.
Deut. Med. Woch., 1971, *96*, p. 176-177.

MASI A.T., DUGDALE M.
Cerebral risk and the pills.
Ann. Int. Med., 1970, *72*, p. 111-121.

MAUVAIS JARVIS P., DE LIGNIERES B., BERCOVICI J.P.
Les dangers de la contraception orale par les stéroïdes œstroprogestatifs.
Presse Méd., 4 oct. 1969, *77*, p. 1419-1421.

NANNI L.F.
Thromboembolic disease and the pills.
Brit. Med. Journ., 1970, *111*, p. 644-645.

NAYSMITH J.H.
Oral contraceptives and coronary thrombosis.
Brit. Med. Journ., 1965, *1*, p. 250-252.

NEVIN N.C., ELMES P.C., WEAVER J.A.
Three cases of intravascular thrombosis occuring in patients receiving oral contraceptions.
Brit. Med. Journ., 1965, *1*, p. 1586-1587.

OLIVER M.F.
Oral contraceptives and coronary thrombosis
Brit. Med. Journ., 1965, *1*, p. 315-316.

REED D.L., COON W.W.
Thrombo-embolism in patients receiving progestationnal drugs.
New Engl. Journ. Med., 1963, *296*, p. 622-624.

SARTWELL P.E., MASI A.T., ARTHES F.G.
Thromboembolism and oral contraceptives. An epidemiologic case-control study.
Am. Journ. Epidermiol., 1969, *90*, p. 365-380.

SCHARF F., NAHIR A.M., PELED B., ASAD A.
Oral contraceptive and myocardial infarction.
Lancet, 1968, *11*, p. 411-413.

SWYER G.I.M.
Oral contraceptives, thrombosis and cyclical factors affecting veins.
Brit. Med. Journ., 5 fév. 1966, *1*, p. 355-356.

THERVET F., SCHNEIDER J.J., BLAND D., BERNARD S., DE GENNES J.L., RAMBERT P.
Accident ischémique aigu sous stéroïdes anovulatoires chez une femme de 29 ans atteinte d'hyperlipidémie familiale.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, *118*, p. 919-924.

VESSEY M.P., DOLL R.
Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease.
Brit. Med. Journ., 1968, *1*, p. 199-201.
Ibid. Further report 14 juin 1969, *11*, p. 651-657.

VESSEY M.P., DOLL R., FAIRBAIRN A.S., GLOBER F.
Oral contraceptives and thrombo-embolic complications.
Brit. Med. Journ., 18 juill. 1970, *111*, p. 123-126.

WAIT R.B., STURTEVANT F.M.
High dose estrogen sequential oral contraception. II. Safety with regard to thrombo-embolism.
Contraception, 1970, *11*, p. 193-198.

WELIN G., PERSSON T.
Oral contraceptives and thrombosis of the coeliac artery.
Lancet, 1968, *11*, p. 1348-1349.

WINTER I.C.
The incidence of thromboembolism in Enovid users.
Metabolism, mars 1965, *14*, p. 422-428.

WYNN V., DOAR J.aW.H., MILLS G.L.
Somme effects of oral contraceptives on serum lipids and lipoprotein levels.
Lancet, 1966, *11*, p. 720-721.

Food Drug Administration. Report on Enovid.
Journ. Am. Med. Assoc., 7 sept. 1963, *185*, p. 776-

Risk of thrombo-embolic disease in women taking oral contraceptives. A preliminary communication to the Medical Research Council bu a Sub-Committee.
Brit. Med. Journ., 1967, *11*, p. 355-358.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	3
Première partie. — ETUDE STATISTIQUE	7
Deuxième partie. — ETUDE ANATOMOCLINIQUE	11
Troisième partie. — ETUDE PHYSIOPATHOGENIQUE	17
CONCLUSIONS	23
BIBLIOGRAPHIE	24

Imp. Chaufour, 12-14, rue G.-Péri, 94-Vitry